La exposición temprana a la proteína de la EH podría causar síntomas a largo plazo

Un nuevo estudio indica que el gen mutado de la EH podría causar daños durante el desarrollo embrional

Por Mr. Shawn Minnig | 19 de septiembre de 2017 | Editado por Dr Tamara Maiuri | Traducido por Aura Chanzá Chaqués | Publicado originalmente el 28 de junio de 2016

Cuando el gen “saludable” de la EH funciona como debería, uno de sus muchas tareas se centra en el desarrollo de embriones normales. Desde hace años, los investigadores han dado por sentado que el gen “mutado” de la EH heredado por las personas con EH es todavía capaz de desempeñar esta tarea ya que los pacientes con EH se desarrollan con normalidad y empiezan a mostrar signos a una edad avanzada. Un sorprendente hallazgo nuevo nos lleva a considerar la veracidad de esta suposición.

A la caza de la función de la huntingtina

Para aquéllos familiarizados con la enfermedad de Huntington (EH) no es necesario explicarles que es una enfermedad causada por una mutación en el gen que da instrucciones para crear una proteína llamada ‘huntingtina’, por confuso que suene. Al igual que en un libro de cocina, un tramo repetitivo de letras de ADN (CAG) en el gen de la huntingtina proporciona un conjunto defectuoso de instrucciones para crear la proteína huntingtina, que altera en última instancia su función normal y causa síntomas relacionados con la EH como dificultades con los estados emocionales, alteraciones del estado de ánimo, dificultad para pensar con claridad y cambios en el movimiento.

Las investigaciones con ratones modificados genéticamente indican que la proteína huntingtina desempeña un papel muy importante en el desarrollo embrionario y la formación de un cerebro sano.

De la misma manera en que una gran fábrica depende de las contribuciones individuales de sus empleados y cada uno desempeña pequeñas tareas para que todo funcione sin problemas, cada proteína en el cuerpo tiene una tarea (o muchas) para asegurarse de que todo sigue funcionando de modo ordenado. Cuando se produce una mutación genética - o hay un error en el libro de cocina y las instrucciones ya no están claras (como ocurre en la EH) - la disfunción usualmente ocurre porque una proteína ya no funciona tan bien como antes, o porque la 'errata' hace que ahora la proteína haga algo que normalmente no habría hecho antes. En cualquier caso, las proteínas afectadas ya no son capaces de completar su(s) tarea(s) correctamente y a la larga hará que los síntomas asociados con la enfermedad surjan con el tiempo.

Como resultado, la proteína huntingtina saludable tiene muchos trabajos diferentes que se deterioran en una variedad de formas durante el curso de la EH. Debido a esta complejidad, todavía no tenemos una idea clara de lo que falla en la EH. Sin embargo, durante todos estos años las investigaciones nos han ayudado a entender muchos de los procesos vinculados con la proteína huntingtina. En particular, las investigaciones con ratones modificados genéticamente indica que la proteína huntingtina desempeña un papel muy importante en el desarrollo embrionario y la formación de un cerebro sano, ya que los ratones a los que se les han, o bien, deshabilitado el gene de la huntingtina, o bien, alterado para evitar la producción de la proteína huntingtina, no se desarrollan de forma normal y en última instancia no son viables para nacer.

Aparte de demostrar que necesitamos la proteína huntingtina saludable para el desarrollo normal, éstos y otros hallazgos relacionados han llevado a algunos investigadores a plantear que las alteraciones causadas por la proteína huntingtina mutada durante el desarrollo pueden desempeñar un papel importante en las deficiencias observadas más adelante. Hasta la fecha, los investigadores han dedicado mucho esfuerzo a estudiar cómo la huntingtina mutada hace que los síntomas surjan durante la edad adulta, pero se han centrado muy poco en los efectos (potencialmente perjudiciales) que la huntingtina mutada puede tener durante el desarrollo.

La pregunta es, ¿las alteraciones cruciales dentro del desarrollo normal del cerebro causadas por la proteína huntingtina mutada conducen a una serie de eventos en cascada que causan deficiencias relacionadas con la EH en la vida adulta? ¿Alternativamente, este proceso ocurre en conjunto con los efectos tóxicos continuos de la huntingtina mutada a lo largo de la vida? O lo que es lo mismo, ¿la proteína huntingtina mutada causa los problemas que resultan en los síntomas de la EH antes de que nuestros cerebros se hayan desarrollado completamente, en la edad adulta, o una combinación de ambos?

> **«La pregunta es, ¿las alteraciones cruciales dentro del desarrollo normal del cerebro causadas por la proteína huntingtina mutada conducen a una serie de eventos en cascada que causan deficiencias relacionadas con la EH en la vida adulta? »**

De ratones y humanos…

Un grupo de investigadores dirigidos por el Dr. Mark Mehler en el Colegio de Medicina Albert Einstein de Nueva York utilizó un modelo de ratón de la EH que fue específicamente criado con un interruptor genético de encendido/apagado para investigar si la proteína mutada en la EH causa algunos efectos en el desarrollo que aparecen a una edad avanzada.

El sistema de conmutación permite a los investigadores colocar marcadores en cada lado de un gen (en este caso el gen de la EH) y eliminar el gen de interés en los ratones vivos mediante la inyección de un medicamento especial en cualquier momento durante la vida del animal. Esto significa que los investigadores que estudian los ratones con el gen de la EH rodeado por estos marcadores pueden permitir que la proteína huntingtina se produzca durante la cantidad de tiempo que deseen, luego eliminarlo y ver lo que sucede después.

Mehler y sus compañeros se aprovecharon de esta tecnología, utilizándola para permitir que la proteína huntingtina mutada se produjera sólo durante el desarrollo y, a continuación, silenciarla para ver si los ratones todavía mostraban síntomas de la EH más adelante. En total, Mehler y su equipo examinaron tres grupos de ratones: ratones con EH durante toda su vida, ratones con EH sólo durante el desarrollo y ratones sanos.

El interruptor permitió que la proteína huntingtina mutada se produjera sólo durante el desarrollo y, a continuación, silenciarla para ver si los ratones todavía mostraban síntomas de la EH más adelante

Curiosamente, los resultados mostraron que los ratones que manifestaron la proteína huntingtina mutada sólo durante el período de desarrollo (pero manifestaron sólo la proteína huntingtina saludable después) mostraron muchos de los mismos síntomas relacionados con la EH observados en ratones que manifestaron la proteína huntingtina mutada a lo largo de toda su vida, si bien, en un grado ligeramente menor.

Estos síntomas incluyeron una mayor vulnerabilidad a las toxinas en el estriado (la estructura cerebral más gravemente afectada en la EH), déficits motores y la incapacidad de las células en partes del cerebro conocidas como la corteza cerebral y el estriado de comunicarse entre sí - lo que lleva a grandes problemas para el normal funcionamiento cognitivo y motor. Además, dado que el silenciamiento de la proteína huntingtina mutada después del desarrollo fue capaz de mejorar parcialmente los síntomas relacionados con la EH durante la edad adulta, los hallazgos obtenidos por Mehler y sus compañeros indican que las deficiencias relacionadas con la EH son causadas por los efectos de la huntingtina mutada durante el desarrollo y los continuos efectos tóxicos de la proteína huntingtina mutada a lo largo de la vida.

El panorama

Es importante destacar que los hallazgos obtenidos por Mehler y su equipo sugieren que las deficiencias relacionadas con la EH pueden ser causadas en parte por la presencia de la proteína huntingtina mutada durante el desarrollo, quizás incluso antes del nacimiento. Aunque estos hallazgos desencadenan un sinfín de incógnitas a considerar en futuras investigaciones, también conllevan implicaciones en los estudios que actualmente evalúan las técnicas de silenciamiento del gen como opción terapéutica en pacientes adultos con EH. Si la exposición a la proteína huntingtina mutada durante el desarrollo es suficiente para provocar que los síntomas relacionados con la EH aparezcan más tarde, ¿qué sentido tienen los esfuerzos actuales para silenciar el gen en la edad adulta?

> **«Las alteraciones causadas por la proteína huntingtina mutada a una etapa**

> **temprana del desarrollo puede que contribuyan a los síntomas relacionados con la EH más allá de lo que la proteína huntingtina mutada causa sólo durante la vida adulta »**

La verdad es que los estudios de silenciamiento génico en modelos animales con EH han demostrado que la reducción de la cantidad de proteína huntingtina mutada producida en ratones adultos puede mejorar tanto los síntomas relacionados con la EH como mantener estos efectos durante un largo período de tiempo, dándonos así una razón para mantener nuestras esperanzas. Aunque esto puede parecer contradecir los hallazgos del grupo Mehler, la técnica de silenciamiento genético utilizada en su estudio es muy diferente de las técnicas de silenciamiento que se están probando como opción terapéutica en pacientes con EH. Si bien las discrepancias entre los sistemas de modelos de la EH pueden confundir, es el conocimiento aditivo que obtenemos de los estudios individuales el que ayuda a comprender la enfermedad. Ahora tenemos una pieza más del rompecabezas, y apunta a que la intervención temprana quizá sea la mejor estrategia.

Cabe destacar que los problemas de desarrollo que se producen en pacientes con EH tienden a ser muy leves en comparación con lo que se observan comúnmente en modelos de ratones con EH. La mayoría de los modelos de ratones con EH se basan en mutaciones extremas de EH, muchas veces más graves que las heredadas por pacientes humanos con EH. Algunos estudios como el Kids-HD, realizados por Peg Nopoulos en la Universidad de Iowa, intentan identificar los primeros efectos sobre el desarrollo en niños con riesgo de desarrollar la EH. Al identificar los signos y síntomas críticos de la EH mucho antes que los actuales patrones de diagnóstico, Nopoulos y su equipo esperan descubrir nuevas oportunidades de intervención o tratamiento lo antes posible.

Conclusiones

Aunque hemos sabido durante mucho tiempo que la proteína huntingtina desempeña un papel crítico en el desarrollo embrionario normal y en la formación de un cerebro sano, los resultados obtenidos por el Dr. Mehler y su equipo indican que las alteraciones causadas por la proteína huntingtina mutada en una etapa temprana del desarrollo puede que contribuyan a los síntomas relacionados con la EH más allá de lo que la proteína huntingtina mutada causa sólo durante la vida adulta. Aunque a primeras suene aterrador, los resultados obtenidos en los ensayos terapéuticos de silenciamiento génico en ratones son prometedores y una buena razón para seguir siendo optimistas con estos enfoques de la EH. Por encima de todo, los resultados obtenidos en este estudio indican que los investigadores deben tener precaución con respecto a los efectos de la proteína huntingtina mutada durante el desarrollo, y les proporcionarán un nuevo conjunto de preguntas a considerar en futuras investigaciones.

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar *Más información sobre*

nuestra política de privacidad en las Preguntas frecuentes

GLOSARIO

Proteína huntingtina Proteína producida por el gen de la EH

© HDBuzz 2011-2024. El contenido de HDBuzz se puede compartir gratuitamente, bajo una Licencia Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported.
HDBuzz no proporciona consejo médico. Para más información visite hdbuzz.net
Generado el 15 de enero de 2024 — Descargado desde https://es.hdbuzz.net/221

Algunas partes de esta página todavía no han sido traducidas. Se muestran a continuación en el idioma original. Estamos trabajando para traducirlo todo lo antes posible.